

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-048257

(43)Date of publication of application : 21.02.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/48
C07D457/00
C07D457/04

(21)Application number : 03-065737

(71)Applicant : UNIV LOUISIANA STATE

(22)Date of filing : 10.01.1991

(72)Inventor : CINCOTTA ANTHONY H
MEIER ALBERT H

(30)Priority

Priority number : 90 463327 Priority date : 10.01.1990 Priority country : US

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR TYPE II DIABETES

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a therapeutic agent for type II diabetes, capable of reducing body fat preservation, insulin resistance, hyper insulinemia, hyperglycemia and plasma glucose.

CONSTITUTION: This therapeutic agent for type II diabetes is administered to a vertebrate or human in a dose every day at a fixed time and contains a compound selected from 6-methyl-8- β -carbobenzyloxy-aminoethyl-10 α -ergoline, 1,6-dimethyl-8 β -carbobenzyloxy-aminomethyl-10 α -ergoline, 8-acylaminoergoline, 9,10-dihydroergocornine, bromocriptine and a D-2-halo-6-alkyl-8-substituted ergoline as an active ingredient.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.12.1994

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 04.03.1997

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2896939

[Date of registration] 12.03.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 09-08920

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 02.06.1997

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-48257

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/48	A D P	9454-4C		
C 0 7 D 457/00				
457/04				

審査請求 未請求 請求項の数10 書面 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平3-65737

(22) 出願日 平成3年(1991)1月10日

(31) 優先権主張番号 4 6 3 3 2 7

(32) 優先日 1990年1月10日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591062227

ルイジアナ ステイト ユニヴァーシティ
アグリカルチュラル アンド メカニカル
カレッジ

LOUISIANA STATE UNIVERSITY AGRICULTURAL AND MECHANICAL COLLEGE

アメリカ合衆国 ルイジアナ州 70803

ベイトン ルージュ (番地なし)

(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 第 I I 型糖尿病治療薬

(57) 【要約】

〔目的〕 本発明は、身体脂肪貯蔵を減少させ、インシュリン抵抗、高インシュリン及び高血糖症を減少させ、または血漿グルコースを減少させる第 I I 型糖尿病治療薬に関する。

〔構成〕 本発明は、脊椎動物またはヒトに日毎に時刻を定めた投与量で投与される、6-メチル-8-ペーターカルボベンジルオキシアミノエチル-10-アルファ-エルゴリン、1,6-ジメチル-8-ペーターカルボベンジルオキシアミノメチル-10-アルファ-エルゴリン、8-アシルアミノエルゴレン、エルゴコリン、9,10-ジヒドロエルゴコリン、プロモクリプチン及びD-2-ハロ-6-アルキル-8-置換エルゴリンから選ばれる化合物を有効成分として含有する第 I I 型糖尿病治療薬である。

(2)

特開平 7-48257

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 6-メチル-8-ペーターカルボベンジルオキシ-アミノエチル-10-アルファ-エルゴリン、1, 6-ジメチル-8-ペーターカルボベンジルオキシ-アミノメチル-10-アルファ-エルゴリン、8-アシルアミノエルゴレン、エルゴコルニン、9, 10-ジヒドロエルゴコルニン、プロモクリプチン及びD-2-ハロ-6-アルキル-8-置換エルゴリンから選ばれる化合物を有効成分として含有する第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 2】 投与される動物またはヒトのプロラクチンリズムの神経位相振動を修復またはリセットするのに十分な投薬量及び期間、日毎に時刻を定めて動物またはヒトに投与される請求項 1 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 3】 プロラクチン及び糖質コルチコイドステロイドの両方の神経位相振動を修復またはリセットするのに十分な投薬量及び期間、日毎に時刻を定めて動物またはヒトに投与される請求項 1 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 4】 約 10 日～約 90 日の期間にわたって、日毎に体重 1 ポンド (373 グラム) 当たり約 3 マイクログラム～約 100 マイクログラムの濃度で、1 日当たり一回投与され、その後投与が中止される請求項 1 又は 2 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 5】 約 30 日～約 60 日の期間にわたって、日毎にヒトの体重 1 ポンド (373 グラム) 当たり約 3 マイクログラム～約 20 マイクログラムの濃度で日毎に時刻を定めて投与され、その後投与が中止される請求項 1 又は 2 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 6】 太ったヒトの脂質代謝をやせたヒトのそれに修復またはリセットするために、やせたヒトのプロラクチン濃度がピークに達する時刻に対応する時刻後約 1 時間～約 4 時間の範囲の時刻に、太ったヒトに投与される請求項 5 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 7】 ヒトの血漿プロラクチンリズムをやせた、インシュリン感受性のヒトのそれに模倣させる変化を生ぜしめるため、ヒトのインシュリンに対する細胞の感度を増大せしめるのに十分な量及び期間、ヒトに時間を定めて日毎に投与される請求項 1 又は 2 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 8】 高インシュリン症を治療するために投与される請求項 7 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 9】 高血糖症を治療するために投与される請求項 7 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

【請求項 10】 太った動物またはヒトの血中プロラクチン及びコルチゾール濃度がやせた、インシュリン感受性の動物またはヒトのそれと同様の時刻にピークに達するように体重 1 ポンド (373 グラム) 当たり約 3 マイクログラム～約 20 マイクログラムの投与量を日毎に時

2

刻を定めて、太った動物またはヒトに投与し；太った動物またはヒトの身体中の脂肪沈着物を減ずるのに十分な約 10 日～約 90 日の期間にわたって治療を継続して太った動物またはヒトの身体中の脂肪沈着物をやせた動物またはヒトのそれに模倣せしめて、治療の中止後においても治療した動物またはヒトの脂肪沈着物がやせた動物またはヒトのそれに長期にわたって実質的に一致するように、治療を継続する請求項 1 又は 2 記載の第 I 型糖尿病治療薬。

10 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、第 I 型糖尿病治療薬に関し、より詳しくは、脊椎動物またはヒトの非インシュリン依存性の第 I 型糖尿病に特徴的な、身体脂肪貯蔵を減少させ、インシュリン抵抗、しばしばインシュリン抵抗に付随する高インシュリン及び高血糖症を減少させ、または血漿グルコースを減少させる第 I 型糖尿病治療薬に関する。

【0002】

20 【従来の技術】 最も潜行性の主要な病気の一つである糖尿病は、消化の際にグルコースに転化される糖及び澱粉を身体が消費する経路に悪影響を与える。膵臓によって製造されるホルモンであるインシュリンは、エネルギー源としてグルコースを身体の細胞に供給せしめる。筋肉、脂肪及び結合組織においてインシュリンは細胞膜の作用によってグルコースを細胞内に入れるのを促進する。摂取され、脂肪沈着物内に貯蔵されたグルコースは通常肝臓内で燃焼し、CO₂ 及び H₂O (50%) ；

30 【0003】 グリコーゲン (5%) ；及び脂肪 (30～40%) となる。脂肪酸は循環されて肝臓に戻り、ケトン体に代謝され、組織により消費される。この脂肪酸はまた他の器官によっても代謝され、炭水化物消費のための主要な経路である脂肪形成がなされる。インシュリンの正味の効果は、炭水化物、蛋白質及び脂質の貯蔵及び消費を促進することである。インシュリン欠損はヒトにおける通常の及び重症の病理状態である。

40 【0004】 第 I 型糖尿病においては膵臓はわずかなインシュリンを製造するかまたはインシュリンを製造しないので、糖尿病患者を生存せしめるために毎日注射しなければならない。第 I 型糖尿病においては膵臓は幾らかのインシュリンを製造するが、細胞抵抗によってインシュリン量は不十分であるかまたは十分有効であるのに足りなく、あるいはこの両方である。このいずれの場合においても、広く異常がみられるが、異常を見つけるための基本的欠陥は (1) 種々の "末梢" 組織へのグルコースの減少したエントリー (entry) 及び (2) 肝臓から循環へのグルコースの増加した遊離 (増加した肝臓の糖生成) である。したがって、"豊富ななかの飢餓" と称される細胞外におけるグルコースの過剰及び細胞内におけるグルコースの欠損が存在する。また、筋肉

(3)

特開平7-48257

3

へのアミノ酸のエントリー (entry) も減じ、脂肪分解が増加する。このため、糖尿病状態の結果として血中グルコースが上昇し、長びいた高血糖が血管と神経を阻害する状態の兆候となる。肥満即ち過剰の脂肪沈着物が、インシュリンに対する細胞抵抗を増大することにより、糖尿病を引き起こすものと信じられている。糖尿病の兆候を示す前に、肥満者の膵臓は追加的なインシュリンを製造するよう負担がかけられる。しかし、徐々にそのおそくは数年間にわたってインシュリン生産量が下がり糖尿病をひき起こす。身体脂肪の減少はインシュリン生産量を向上せしめ、インシュリンに対する細胞抵抗を回避するものと考えられる。

【0005】肥満または一般に高インシュリン症または高血糖症を伴うインシュリン抵抗あるいはこの両者は第ⅠⅠ型糖尿病の特徴である。コントロールされた食事療法及び運動は身体脂肪貯蔵をある程度減ずることができるが、高インシュリン症またはインシュリン抵抗のいずれかを調節するための有効な治療方法は見出されていなかった。高インシュリン症は正常より高い血中インシュリン濃度を示す。インシュリン抵抗は、正常量のインシュリンが正常以下の生物的反応を起こす状態として定義される。インシュリンで治療された糖尿病患者においては、インシュリン抵抗はインシュリンの治療投与量が健常人のインシュリンの分泌速度を超えるとときに必ず存在するものと考えられる。インシュリン抵抗はまた、正常のあるいは高い濃度の血中グルコースが存在するとき、正常より高い濃度のインシュリン、即ち、高インシュリン症状によって定義される状況においても見出される。数十年間にわたるこれら重症の健康問題の研究にもかかわらず、肥満及びインシュリン抵抗の病因は知られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の主要な目的は、脊椎動物すなわちヒトを含む動物の脂質代謝を制御する概日ホルモンリズムを長期間にわたって制御及びリセットする第ⅠⅠ型糖尿病治療薬を提供することである。

【0007】特に本発明の目的は、ヒトを含む動物の概日神経中枢をリセットし、身体脂肪貯蔵量及び該動物種のインシュリンに対する細胞抵抗の感受性に長く継続する変化を生ぜしめ、通常インシュリン抵抗に付随する高インシュリン症及び／または高血糖症を克服せしめる第ⅠⅠ型糖尿病治療薬を提供することである。

【0008】より具体的な本発明の目的は、ヒトを含む動物の概日神経中枢をリセットして、肥満を減じ、及び長期間にわたってやせた動物またはやせたヒトのより正常な身体脂肪貯蔵に維持する第ⅠⅠ型糖尿病治療薬を提供することである。

【0009】更なる本発明の目的は、特にヒトにおいて長期にわたって概日神経中枢をリセットして、インシュ

4

リンに対する細胞の感受性及び反応性を増大または向上せしめ、高インシュリン症及び高血糖症を抑制せしめる第ⅠⅠ型糖尿病治療薬を提供することである。

【0010】

【課題を解決するための手段】これらの目的及びその他は本発明によって達成される。すなわち、本発明は、6-メチル-8-ペーターカルボベンジルオキシアミノエチル-10-アルファーエルゴリン (ergoline) 1, 6-ジメチル-8-ペーターカルボベンジルオキシアミノメチル-10-アルファーエルゴリン、8-アシルアミノエルゴレン (ergolene)、エルゴコリン、9, 10-ジヒドロエルゴコリン、プロモクリプチン及びD-2-ハロー-6-アルキル-8-置換エルゴリンから選ばれる化合物を有効成分として含有する第ⅠⅠ型糖尿病治療薬を提供する。すなわち、本発明は、脊椎動物またはヒトに日毎に時刻を定めた投与量で投与されることにより、脂質代謝を制御し、長期間継続する、永続的な効果をもたらすような、上記第ⅠⅠ型糖尿病治療薬、すなわち、L-ドパや種々の麦角関連化合物等のドパミン作用薬即ちプロラクチン (prolactin) 阻害薬を提供する。

【0011】プロモクリプチン等のドパミン作用薬を脊椎動物またはヒトに投与（すなわち、摂取又は血流中への注射）することにより、長期間にわたって脂質代謝が修復または制御される、すなわち一般に肥満、インシュリン抵抗及び高インシュリン症または高血糖症あるいはこの両方（これらは非インシュリン依存性の第ⅠⅠ型糖尿病の兆候である）が緩げられる。

【0012】同様な生物種における太った及びやせたメンバーの正常な概日リズムに応じて、日中の一定時刻に限られた期間、ドパミン作用薬が投与される。同じ生物種のやせたメンバーにおいて確立されたピークプロラクチンあるいはピークプロラクチン及びピーク糖質コルチコイドステロイドの血中濃度の概日リズムに基づいて日毎に時刻を定めて太った生物種を治療することにより、身体脂肪沈着物が減少する。

【0013】肥満者の治療に対応する治療によってヒトのインシュリン抵抗、並びに高インシュリン症及び高血糖症、またはこの両者も制御できる。短期間にわたる日毎の注射は脳の神経中枢のホルモン性時間をリセットして、長期間にわたる効果を生ぜしめる。

【0014】プロラクチンリズムの位相振動または、プロラクチン及び糖質コルチコイドステロイドの神経振動の表現であるプロラクチン及び糖質コルチコイドステロイドの両方の位相振動をリセット（修復）するのに十分な期間、日毎に投与は継続される。ドパミン作用薬即ちプロラクチン阻害薬の日毎の投与を停止をしても、動物またはヒトの脂質代謝が永続的ではないとしても、長期間にわたって、変化した代謝設定値が継続するように、プロラクチン振動、好ましくは両方の神経振動は修復さ

(4)

特開平7-48257

5

6

れまたはリセットされる。

【0015】ドパミン作用薬即ちプロラクチン阻害薬は、経口的にまたは皮下注射もしくは筋内注射により脊椎動物またはヒトの血流中へ投与される。したがって、プロラクチン阻害化合物、好ましくは麦角に関連するプロラクチン阻害化合物は、変化が望まれる、肥満、インシュリン抵抗、高インシュリン症または高血糖症のいずれか一種以上の症状を示す被験者に投与される。

【0016】麦角に関連するプロラクチン阻害化合物としては、2-プロモ-アルファ-エルゴクリプチン (ergocryptine) ; 6-メチル-8-ベータヒカルボベンジルオキシ-アミノメチル-10-アルファ-エルゴリン (ergoline) ; 1, 6-ジメチル-8-ベータ-カルボベンジルオキシ-アミノメチル-10-アルファ-エルゴリン ; 例えば6-メチル-8-アルファ-(N-アシル) アミノ-9-エルゴレン (ergolene) 及び6-メチル-8-アルファ-(N-フェニルアセチル) アミノ-9-エルゴレン等の8-アシルアミノエルゴレン ; エルゴコルニン (ergocornine) ; 9, 10-ジヒドロエルゴコルニン ; 例えばD-2-プロモ-6-メチル-8-シアノメチルエルゴリン等のD-2-ハロ-6-アルキル-8-置換エルゴリンが挙げられる。さらに、医薬的に許容される酸から形成された麦角に関連するプロラクチン阻害化合物の非毒性塩もまた本発明に含まれる。プロモクリプチンまたは2-プロモ-アルファ-エルゴクリプチンが特に好ましい。

【0017】動物又はヒト被験者の治療において、身体脂肪の貯蔵は減少または増加できるが、治療を中止した時点でプロラクチンリズム及び好ましくはプロラクチンと糖質コルチコイドステロイドの両方のリズムをリセットして、減少したまたは増加した身体脂肪貯蔵を長期間維持するのに十分な時間、被験者の望ましい身体脂肪貯蔵濃度に応じて身体脂肪貯蔵が至適または至適に近い濃度に安定化するまで、治療を継続する。

【0018】ヒトにおける目的はほとんど常に身体脂肪貯蔵及び肥満を減ずることである。肥満とインシュリン抵抗とが関連し、肥満が増大したインシュリン抵抗を導き得ることは立証されている。同様に、血漿プロラクチン及び糖質コルチコイドステロイド濃度の概日リズムはそれぞれ身体脂肪貯蔵の制御において重要であり、及びプロラクチン及び糖質コルチコイドステロイド濃度の位相関係はやせた動物及び太った動物との間で異なることが立証されている。

【0019】太った動物では、プロラクチン濃度は1日24時間中の決まった時刻（ヒトでは通常真昼近く）にピークを有するのに対して、やせた動物のプロラクチン濃度は1日のうちの別の時刻（ヒトでは通常睡眠中）にピークを有する。やせた動物では、例えばコルチゾール等の糖質コルチコイドステロイドは1日24時間中の決

まった時刻（通常プロラクチンのそれとは異なる時刻であり、ヒトでは通常起床後数時間内）にピークに達する。したがって、コルチゾールとプロラクチンリズムの位相関係はやせた動物と太った動物とは異なる。プロラクチンと糖質コルチコイドステロイド製造のピーク時期は一定の生物種においては雄と雌との間である程度異なるかもしれない。このような状況下では、同じ生物種及び性のやせた被験者においてプロラクチン濃度がピークに達する日中の典型的な時間の直後に、太った被験者にドパミン作用薬即ちプロラクチン阻害薬を投与することにより、太った被験者の体重が減ることが見い出された。

【0020】十分な期間継続すれば、このような治療は、長期間または永続的に、太った被験者のプロラクチンリズムの神経振動位相またはプロラクチン及び糖質コルチコイドステロイドリズムの神経振動位相をやせた被験者のそれにリセット（修復）する。

【0021】ドパミン作用薬即ちプロラクチン阻害薬での治療を開始すると太った被験者の身体脂肪貯蔵が減少し、日毎の治療を継続すると太った被験者の身体脂肪貯蔵が減じ、同じ生物種のやせた被験者のそのレベルに安定化する。この日毎の治療を中止しても、日毎の治療を受けた患者の血中のプロラクチンまたはプロラクチン及び糖質コルチコイドステロイド濃度の上昇及び下降は、同じ生物種のやせた被験者のそれに長期間にわたって一致する。

【0022】このようにプロラクチンまたはプロラクチン及び糖質コルチコイドステロイドリズムをリセットする効果は、またインシュリンに対する被験者の細胞の感度を増加し、高インシュリン症または高血糖症あるいはこの両方を減じ、したがって第I型糖尿病の兆候に特徴的である長期の病状を変化させる。

【0023】脊椎動物の治療に際しては概日の血漿プロラクチンリズムをリセットするために、体重1ポンド（373グラム）当たり約3〜約10マイクログラムの量で、通常約10〜約90日間にわたって、ドパミン作用薬即ちプロラクチン薬を1日当たり一回投与する。ヒトの治療においては、ドパミン拮抗薬即ちプロラクチン阻害薬は、好ましくは体重1ポンド（373グラム）当たり約3〜約20マイクログラムの投与量で投与される。

【0024】やせたヒトのプロラクチン濃度のピーク時から少し経過した時期、一般には約1〜約4時間後、好ましくは約1〜約2時間後に、約30〜約60日間にわたって日毎に太ったヒトに与えられる。このような治療は太ったヒトの脂質代謝をやせたヒトのそれに修復（リセット）する。太ったヒトの身体脂肪沈着物、動脈壁及び血漿脂肪が減じ、横ばい状態になり、治療が中止された後においても長期間にわたってやせたヒトのそれに維持される。

(5)

特開平7-48257

7

【0025】肥満のヒトと同様の方法により、ドパミン作用薬即ちプロラクチン阻害薬で治療された、インシュリン抵抗または高インシュリン症及び／または高血糖症、あるいはインシュリン抵抗と高インシュリン症の両方及び／または高血糖症の作用を示すやせたまたは太ったヒトは、インシュリンに対する感受性がより高くなり、(すなわち、より低いインシュリン抵抗を有するようなり)、高インシュリン症及び／又は高血糖症の作用は長期間にわたって減ずる。このため、ドパミン作用薬即ちプロラクチン阻害薬の注射は、二種の神経振動の位相関係及びそれらの多重概日表現を修復(リセット)し、永続的ではないにしても長期間にわたって代謝を変化させる。換言すると、ドパミン作用薬即ちプロラクチン阻害薬の日毎に時刻が定められた投与の結果、一般に第二型糖尿病の進展に伴う主要病状が長期にわたって改善される。このような治療によって、身体脂肪貯蔵、血漿インシュリン濃度及びインシュリン抵抗、高血糖症のレベル、またはこれら症状のすべては、長期間にわたって、太った高インシュリン症の人々にしばしば見出される高レベルから、やせた人々に見出される相当低くより望ましいレベルに減ずることができる。

【0026】ヒト被験者の術語において、肥満とは一定の個体数における理想体重を20%オーバーする体重を有すると定義される。(R. H. Williams, Textbook of Endocrinology, 1974, P. 904-916.)。日中、ヒト血液中のプロラクチン及び糖質コルチコイドステロイド濃度が各々ピークに達する時期は太った被験者とやせた被験者間で異なり、被験者の各々のタイプのピークは、定義されたような太った被験者とやせた被験者を測定することにより容易に決定できる。

【0027】他の動物種において、何がその種の太った及びやせたメンバー各々を構成するのかは、やせた及び太ったメンバー各々の血漿中のプロラクチン及び糖質コルチコイドステロイド濃度各々に相関する体重パターン

8

によって容易に決定できる。異なる生物種のメンバー間の濃度は異なる。しかし、同種のメンバー間においては、一定の検体の肥満又はやせたの程度に応じて日中の一定時間に、プロラクチン及び糖質コルチコイドステロイド濃度間に密接な相関関係が存在する。

【0028】

【実施例】本発明の上記及び他の特徴は、以下の動物及びヒトに関する実験の情報及びデータによってより良く理解されるであろう。実施例において、術語「LD」は、明(昼光)/暗サイクルを言い、LDに続く最初の番号はサイクル中の明の時間数を言い、2番目の番号は暗の時間数を言う。したがって、LD14:10は、14時間の明及び10時間の暗を有するサイクルを言い、1日の長さは2400(時間)で表わされる。文字nは一群中の動物数を言い、「BW」は体重を表わし、gはグラムを表わし、及び「μg」はマイクログラムを表わす。

【0029】以下の実施例において、豚の血漿コルチコイドステロイド及びプロラクチン濃度の概日リズムの変化した位相関係を示すデータが与えられている。この変化は糖尿病の治療に有利である。

【0030】実施例1

日毎、昼光及び暗(12:12)の長さにさらしながら、一定期間、大人の6匹の雌豚に、プロモクリプチンインプラント(10mg/豚/日)を与えた。対照群の6匹の豚にプロモクリプチンを投与しない以外は6匹の豚の対照群を同様に昼光(明)及び暗の長さで処理した。暗の期間は1800から0600までであり、昼光(明)の期間は0600から1800までである。日毎のテストは豚の血について行い、4時間間隔で14日間にわたって、両方の群の血漿コルチゾール濃度(μg/dl)及び血漿プロラクチン濃度(μg/ml)を測定した。各々の群について行った一連のテストの各々の平均を以下に示す。

【0031】

(6)

特開平7-48257

9

10

血漿コルチゾール濃度 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

時 間	処理された豚	対 照
0 8 0 0	1. 9	4. 8
1 2 0 0	1. 5	3. 4
1 6 0 0	3. 2	1. 6
2 0 0 0	2. 8	1. 9
2 4 0 0	3. 5	2. 7
0 4 0 0	3. 2	5. 5

血漿プロラクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

時 間	処理された豚	対 照
0 8 0 0	1. 8	0. 5
1 2 0 0	2. 3	3. 3
1 6 0 0	2. 8	1. 3
2 0 0 0	2. 4	1. 2
2 4 0 0	2. 3	1. 7
0 4 0 0	1. 5	0. 1

脂肪貯蔵並びにトリグリセリド、グルコース及びインシュリンの血漿濃度に対するプロラクチンインプラントの* *効果を以下に示す。

【0032】

	バック脂肪	トリグリセリド	グルコース	インシュリン
	% 対 照	(mg/dl)	(mg/dl)	uV/ml
対 照	1 0 0	5 2 \pm 8	9 9 \pm 5	1 0. 8 \pm 1. 8
プロモラクチン処理 (10mg/日/豚)	8 6 ³	2 7 \pm 3 ³	8 6 \pm 3 ³	8. 8 \pm 0. 3

注：バック脂肪 (Back fat) 厚さは、脂肪貯蔵を決定する指標として用いられた。これらのデータは動物の処理後28日間に得た。

【0033】血漿は処理の2週間後1600、2000及び2400に採取された。処理群と対照群の各々の豚から採取した。

【0034】これらのデータは、プロモラクチンインプラントが血漿コルチコイドステロイド及びプロラクチン濃度の概日リズムの位相関係を変え、糖尿病に有利な変化を生ぜしめることを、明らかに示す。豚における脂質生成が通常最大となる日没付近に、プロモクリブチンは

40 血漿トリグリセリド濃度を48%だけ減じた。脂質は肝臓内で製造され血中内で脂肪組織へ運搬されるので、トリグリセリドの減少は、プロモラクチンが脂肪合成及び沈着に対する抑制効果を有することをさらに立証するものである。更に、血漿インシュリン濃度の減少は統計的に有意ではないが、暗の初期(2000~2400)、プロモラクチンは血漿グルコース濃度を13%だけ減じた。血中インシュリン濃度を増大せずに血中グルコースが減ずることはインシュリン抵抗の減少(インシュリンに対する、より大きい低血糖反応)として説明できる。50 プロモラクチンは28日間の処理期間で身体脂肪貯蔵を

(7)

特開平7-48257

11

14%だけ減じた。

【0035】更なる研究をヒトについて行った。これらの研究は、インシュリン非依存性即ち第1型糖尿病の症状はプロモラクチンによる治療によって緩和することを示す。

【0036】実施例2

糖尿病の症状を示す50才の女性に、起床後直ちに、プロモラクチン錠剤(1.25~2.50mg/日)を日毎経口的に投与した。治療の初期に、日常のテストによる血中グルコース濃度は250mg/dl近くを示した。初期の治療に続く週々、患者のグルコース濃度は180mg/dlから155mg/dlまで、135mg/dlまで、97mg/dlまで及び101mg/dlまで下がった。120mg/dlより低い絶食(Fasting)濃度が正常と考えられている。体重及び身体脂肪の指標もまた治療により約12%減少した。

【0037】実施例3

45才の女性を低血糖剤、チアベナーゼ(diabenase)で治療し、この低血糖剤は1年間の治療の間に患者の血中グルコース濃度を250mg/dlから約180mg/dlまで減じた。プロモラクチンの日毎の経口投与(パロデル(parlodel); 1.25~2.5mg/日)によって、血中グルコース濃度は2週間80mg/dlまで急激に下がった。低血糖剤の投与をやめたところ、グルコース濃度は上がったが引き続く2ヶ月間100mg/dl近く(正常濃度)にとどまった。プロモクリプチン治療によって体重及び脂肪は約10%減じた。

【0038】実施例4

約300ポンド(約111.9キログラム)の体重の55才の男性は糖尿病であることが知られていたが、治療のためのすべての種々の説諭(admonitions)に逆っていた。経口プロモラクチン治療(パロデル(parlodel); 2.5mg/日)の初期、血漿グルコース濃度は平均して350mg/dl近くであった。2.5カ月間のプロモクリプチン治療の間に、体重及び血漿グルコース濃度は徐々にしかも継続的に減少した。体重は22ポンド(820.6グラム)減じ、血漿グルコース濃度は160mg/dlまで減じた。

【0039】このデータは代謝状態が、少なくとも部分的には概日神経内分泌リズムの相互作用によって制御さ

12

れることを示す。この仮定は、コルチゾール及びプロラクチンの日毎のリズムが2種の分離した概日システムの個々の表現であり、これらホルモンの日毎の注射がこれら2種のシステムの位相関係をリセット(修復)できることを提唱する。したがって、ハムスターモデルにおいて、0-時間関係が概日振動をやせた、インシュリン感受性状態に維持するパターンにリセットし、12-時間関係が太った、インシュリン抵抗状態に維持するパターンに保持することが見出された。

10 【0040】本研究の別の重要追加事項はドバミン作用薬すなわちプロラクチン阻害化合物の時刻が定められた注射の効果は長く持続することである。明らかに、一旦リセントされた後、2種の概日振動の位相関係は変化したパターンを維持する傾向がある。

【0041】2種の概日神経内分泌振動の位相関係における変化はそれらの概日表現の位相関係の変化によって立証されている。この予想は、各々の血漿糖質コルチコイドステロイド及びプロラクチンリズムによって満たされている。試験された数種の動物において、この2種のホルモンリズムの位相関係はやせた動物及び太った動物の間で異なっていた。

【0042】血漿インシュリン濃度の概日リズム及びインシュリンに対する脂質生成反応のリズム間の位相関係はやせた動物及び太った動物間で異なることが示される。脂質反応の日毎の間隔は昼光の初めにとどまるのに対して、インシュリンリズムの位相は顕著に異なる。インシュリンのピーク濃度(例えば太った雌のハムスターでは昼光の始め近くに生じる)は短い日数で持続する。すなわち、脂質生成刺激(即ち、インシュリン)及びインシュリンに対する脂質生成反応の日毎のピークは、太った動物では一致するがやせた動物では一致しない。

【0043】ホルモンに対する組織反応のリズムと同様にプロラクチン及びインシュリンの両方のリズムの位相関係は脂質生成の制御において重要な要素である。次いで、脂質生成を制御すべく、すべてのこれらリズムの位相が調節されるのであろう。これらリズム及びおそらくは他のリズムの位相調節もまたインシュリン抵抗の説明となるであろう。

【0044】本発明の精神及び範囲を逸脱せずに本発明について種々の改良及び変化をなし得ることは明らかである。

フロントページの続き

(72)発明者 アントニー エイチ シンコッタ
アメリカ合衆国 ルイジアナ州 70802
ベイトン ルージュ カーロッタ 3250

(72)発明者 アルバート エイチ メイアー
アメリカ合衆国 ルイジアナ州 70808
ベイトン ルージュ チャンドラー ドラ
イヴ 6165